Aus dem Laboratorium der pharmakognostischen Sammlung in Kiel.

Über die Wirkungskraft von Strychnin und Brucin.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doctorwürde

der medicinischen Facultät zu Kiel

vorgelegt von

Otto Rothmaler,

approb. Arzt aus Sangershausen.

Kiel, 1893.

Druck von A. F. Jensen.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40153319_0140

Aus dem Laboratorium der pharmakognostischen Sammlung in Kiel.

Über die Wirkungskraft von Strychnin und Brucin.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doctorwürde

der medicinischen Facultät zu Kiel

vorgelegt von

Otto Rothmaler,

approb. Arzt aus Sangershausen.

Kiel, 1893.

Druck von A. F. Jensen.

Nr. 3.

Rectoratsjahr 1893/94.

Referent: Dr. **Hensen.**

Zum Druck genehmigt: Dr. **Völckers,**
z. Z. Decan.

Meinen Eltern!

Im Jahre 1819 erhielten Pelletier & Caventou[1]) bei der Untersuchung der damals in den Handel gebrachten falschen Angusturarinde, die irrtümlich als von Brucea antidysenterica stammend angesehen wurde, eine Pflanzenbase, die sie Brucin nannten. Gleichzeitig gaben sie an, dass das Alkaloid, dem Strychnin ähnlich, bei Tieren heftige tetanische Anfälle hervorrufe, dass es aber viel weniger energisch einwirke. Diese Angabe stützten sie, wie es scheint, auf die Beobachtung, dass ungefähr 4 gran (= 0,255 g) Brucin nötig wären, um ein grosses Kaninchen zu töten, dass aber ein Hund, dem 3 gran (= 0,191 g) beigebracht worden, wohl wiederholt von heftigem Tetanus befallen wurde, aber nicht zu Grunde ging. Analoge Versuche mit Strychnin, die nicht genauer mitgeteilt werden, veranlassten Pelletier & Caventou zu dem Ausspruch, dass das Strychnin 12mal so stark wirke, als das Brucin, ein Verhältnis, das Magendie[2]) später bestätigte.

Dem gegenüber sagt Andral[3]) fils in einer Abhandlung »sur les propriétés thérapeutiques de la strychnine et de la brucine« folgendes: »Dans les expériences comparatives publiées il y a quelques mois sur l'action physiologique de la strychnine et de la brucine, j'arrivai à ce résultat, qu'il faut six grains (= 0,382 g) de brucine pure pour produire les effets d'un grain de strychnine impure, et d'un quart de grain (= 0,0159 g) de strychnine pure.« Leider ist es mir nicht möglich gewesen, die Abhandlung, in der Andral seine vergleichenden Untersuchungen besprochen hat, aufzufinden.

Das aus der Angabe von Andral genommene Verhältnis 1 : 24 finden wir in den Büchern neben dem von Pelletier & Caventou, sowie Magendie vertretenen (1 : 12) meist ohne jede

[1]) Annales de chimie et de physique 1819. T. 12. p. 131.

[2]) Formulaire, übersetzt von Kunze 1826. S. 18.

[3]) Journal de physiologie expérimentale et pathologique 1825. T. 3. p. 266.

Bemerkung verzeichnet, nur vereinzelt wird bezüglich der Unterschiede darauf hingewiesen, dass die benutzten Präparate nicht absolut rein gewesen seien, und das mit Strychnin verunreinigte Brucin zu stark gewirkt habe.

Dass — ausser der Reinheit der Präparate — auch noch andre Verhältnisse in betracht kommen, die für das Ergebnis angestellter Versuche sogar ausschlaggebend sein können, blieb lange unbeachtet. Und doch ist die Art der Applikation, die Form des Giftes — ob Alkaloidsalz oder freie Base, Lösung oder festes Präparat — zweifellos von grosser Bedeutung, Verhältnisse, über die sich die genannten Experimentatoren nicht ausgesprochen haben. Aber selbst bei derselben Applikation der gleichen Gifte kann das Ergebnis zweier Versuchsreihen wesentlich von einander abweichen, wenn man nicht — unter Berücksichtigung des Gewichtes der benutzten Tiere — eine scharf bestimmbare Giftmenge, z. B. die kleinste tötliche Gabe, dem Vergleich zu Grunde legt.

Erst im Jahre 1874 wurde, unter Berücksichtigung der vorher erwähnten Bedingungen, eine neue vergleichende Untersuchung von A. Falck[4]) ausgeführt. Zu den Versuchen, die unter Benutzung chemisch reiner Präparate der Nitrate von Strychnin und Brucin vorgenommen wurden, dienten Kaninchen, denen die Giftlösung unter die Haut eingespritzt wurde. Festgestellt wurde die kleinste tötliche Gabe; aus dem Vergleich derselben ergab sich, dass ein Teil Strychnin so stark wirkt, wie 37 Teile Brucin.

Da in den Hand- und Lehrbüchern neben dem Ergebnis der letzten Untersuchung (1 : 37) noch immer — wohl nur aus Rücksicht auf das geschichtliche Interesse — die älteren Angaben 1 : 12 und 1 : 24 mit verzeichnet sind, kann man es H. Beckurts[5]) kaum verdenken, wenn er in seiner Mitteilung über die Wertbestimmung der Strychnossamen sich folgendermassen ausspricht: »Ist der Unterschied in der Wirkungsintensität von Strychnin und Brucin wirklich ein so grosser, wie Falck angiebt, so dürfte .....« Der in diesen Worten enthaltene Zweifel an der Richtigkeit seiner früheren Untersuchungen veranlasste Herrn Prof. Falck, seine Untersuchungen fortzusetzen und die Wirkungskraft der beiden Gifte durch Versuche an andern Tierarten festzustellen.

[4]) Vierteljahrsschrift für gerichtl. Med. 1875. N. F. Bd. 23. S. 78.

[5]) Archiv der Pharmacie. 1890. Bd. 228. S. 347.

Da es nicht unwahrscheinlich erschien, dass sich Tauben — im Gegensatz zu den bis dahin allein benutzten Säugetieren — wesentlich anders verhalten könnten, so wurden jene zunächst herangezogen und durch Versuche, über die E. Bratz[6]) berichtete, dargethan, dass in der That auch bei diesen Tieren die Tötungsdosen der beiden Gifte wie 1 : 37 sich verhalten.

Obwohl die an zwei verschiedenen Tierarten festgestellten Verhältniswerte völlig übereinstimmten, glaubte Herr Prof. Falck, mit Rücksicht auf eine event. therapeutische Benutzung des Brucin, seine Versuche noch auf andre Tierarten ausdehnen zu müssen.

Bei dieser Gelegenheit wurde das bei den Versuchen an Tauben benutzte und als »wasserfrei« aufbewahrte Brucinhydrochlorat geprüft und als stark wasserhaltig befunden. Diese Beobachtung gab den Anstoss, den Wassergehalt des Brucinhydrochlorates, das Herr Prof. Falck aus dem durch oft wiederholtes Umkrystallisieren gereinigten Brucin hergestellt hatte, zu bestimmen. Obwohl in dem Handbuch der organischen Chemie von Beilstein die Formel des Hydrochlorates zu $C_{23}H_{26}N_2O_4HCl$ angegeben ist, war doch bei der Darstellung des Salzes ein Gehalt an Krystallwasser nachgewiesen worden; für die Versuche an Tauben wurde deshalb das Salz getrocknet und so aufbewahrt. Die jetzt vorgenommene Bestimmung ergab in dem Rest des Präparates einen Wassergehalt von ca. 10 %.

Zur Bestimmung des Krystallwassergehaltes wurden 0,5043 g des aus Wasser umkrystallisierten Salzes, nachdem es 2 Tage an der Luft gelegen hatte, bei 105° C. getrocknet: Verlust = 0,0653 g, entsprechend 12,95 % Wasser, während die Formel mit $3\frac{1}{2}$ Mol. H_2O 12,77 % verlangt. An der Luft liegend, nahm das getrocknete Salz im Laufe einer Stunde 1,53 % Wasser wieder auf; nach ca. 15 Stunden stellte sich die Gewichtzunahme auf 7,14 %, nach 24 Stunden auf 7,95 %, nach ca. 40 Stunden auf 8,923 %, entsprechend einem Gehalt von ca. $2\frac{1}{4}$ Mol. Krystallwasser. Eine sehr schön krystallisierte Probe des Hydrochlorates, die aus Alkohol gewonnen war, büsste, bei 105° C. getrocknet, 14,305 % ein, während der Formel mit 4 Mol. Wasser 14,33 % entsprechen; auch diese Probe nahm, an der Luft stehend, schnell wieder das Wasser auf und zwar bis zu 5,245 %. Da bei den an der Luft

[6]) Über Strychnin und Brucin. Dissertation. Kiel 1891.

liegenden Krystallen Verwitterungserscheinungen bemerkt wurden, so wurde ein neuer Versuch angestellt, um den stattfindenden Verlust zu bestimmen. 0,4997 g aus Alkohol krystallisierten Salzes gaben, an der Luft liegend, dauernd Wasser ab derart, dass am Ende von 14 Tagen Gewichtsconstans noch nicht erreicht war; der Verlust berechnete sich jetzt zu 5,723 %.

Mit Rücksicht auf diese, bisher unbeachtet gebliebenen Eigenschaften des Brucinhydrochlorates musste die genaue Bestimmung des Gehaltes an Krystallwasser aufgegeben werden, da es zweifelhaft bleiben musste, ob eine zur Wasserbestimmung entnommene Probe beim Liegen an der Luft das von der Darstellung noch anhaftende Wasser resp. schon von dem Krystallwaser einbüsste.

Um den Einfluss des verschiedenen Wassergehaltes auszuschliessen, wurde zu den vergleichenden Versuchen das Hydrochlorat über Schwefelsäure bis zu constantem Gewicht getrocknet und sofort benutzt zu einer wässrigen Lösung von bestimmtem Gehalt an wasserfreiem Salz. Diese Lösung wurde den Tieren unter die Haut gespritzt.

Mit Versuchen der Art war Herr Prof. Falck beschäftigt, als ich ihn um ein Thema zur Doctordissertation bat; er forderte mich auf, an der Untersuchung mich zu beteiligen, indem er mir auch die bei den älteren Versuchen erhaltenen Protokolle gütigst zur Verfügung stellte.

Da zu den von Bratz besprochenen Versuchen die Einzelgaben des Giftes jedesmal für sich aus einem mit Kork verschlossenen Röhrchen abgewogen wurden, war es möglich, dass das Salz hierbei wieder Wasser angezogen hatte, durch das das Ergebnis mehr und mehr beeinflusst werden musste. Mit Rücksicht darauf waren Controlversuche nötig.

1. Versuche an Tauben.

Tabelle I.

Nummer der Versuche.	Körpergewicht in g	Giftmenge in mg	Relative Giftmenge in mg	Bemerkungen.
				a. Versuche mit Strychninnitrat:
1	327	0,66	2,02	Tetanus nach $8^1/_2$ m, 2 Anfälle in 4 m. Tod nach $13^1/_4$ m.
2	309	0,6	1,94	» » $13^1/_2$ m, 4 » in 6 m. Tod nach $19^1/_2$ m.
3	371	0,62	1,67	» » $13^1/_2$ m. Tod nach $14^1/_2$ m.
4	389	0,62	1,59	» » 8 m, krampfig c. 30 m.
5	390	0,6	1,54	Krampfig » 9 m, » » 30 m.
6	273	0,4	1,47	Schreckhaft. Zittern.
7	265	0,34	1,28	
8	370	0,37	1,00	
9	305	0,23	0,75	
10	331	0,17	0,5	
11	350	0,17	0,48	Keine Wirkung.
12	361	0,17	0,45	
				b. Versuche mit Brucinhydrochlorat:
13	385	17,71	45,99	Erbrechen nach 6 m, 5 mal in 13 m, Tetanus nach 45 m, viele Anfälle. Tod nach 60 m.
14	359	15,13	42,18	Erbrechen nach 6 m, 10 mal in 24 m, Tetanus nach 30 m, viele Anfälle. Tod nach 47 m.
15	348	13,71	39,39	Erbrechen nach 9 m, krampfig.
16	358	13,28	37,09	» » 2 m, 22 mal in 134 m, krampfig.
17	368	11,85	32,20	» » 9 m, 4 » » 10 m,
18	323	8,57	26,52	» » $4^1/_2$ m,7 » » $9^1/_2$ m,
19	350	7,00	19,99	» » 10 m, 3 » » 4 m, schreckhaft.
20	339	4,28	12,64	» » 6 m, 4 » » 10 m,
21	328	2,05	6,24	» » $7^1/_4$ m,
22	359	2,14	5,95	» » $2^3/_4$ m, 12 » » $12^1/_4$ m,
23	265	1,51	5,71	Keine Wirkung.

Zu erwähnen ist, dass zu den Strychninversuchen das wasserfrei krystallisierende Nitrat benutzt wurde; sowie, dass die Giftlösungen den Tieren unter die Haut über der Brust beigebracht wurden.

Zur Illustrierung der Wirkung folgen einige Versuchsprotokolle.

4. Versuch.

389 g schwere Taube.

10h 26m: Einspritzung von 0,62 mg Strychninsalz.
32m: Wiederholtes Zittern. 19 Atmungen in 15 sec.
34m: Verfällt unter heftigem Flügelschlagen in Tetanus.
34½m: Nachlass. 21 Atm. in 5 sec.
38m: Schwacher Krampf.
42m: 29 Atm. in 10 sec. Wieder Krampf, der in der nächsten Zeit in heftiges Muskelschwirren und Flügelschlagen übergeht.
49m: Neuer Anfall.
51m: 17 Atm. in 5 sec.
59m: Stärkerer Krampf. Flügelschlagen.
11h 0m: 25 Atm. in 5 sec.
14m: 20 Atm. in 15 sec. Kann wieder stehen; doch Beine noch immer krampfig.
30m: 9½ Atm. in 15 sec.

13. Versuch.

385 g schwere Taube.

9h 31m: Einspritzung von 17,705 mg Brucinsalz.
33m: 29 Atm. in 30 sec.
37, 37½, 39½, 42m: Jedesmal Erbrechen.
50m: 10 Atm. in 30 sec. Erbrechen unter krampfigem Flügelschlagen.
10h 2m: 10 Atm. in 30 sec. Fällt vorn über.
7m: Krampfig; kann nicht mehr stehen.
10m: 18 Atm. in 15 sec. Fortdauernder Krampf, besonders der Flügelmuskulatur.
16m: Tetanus, länger dauernd, dann krampfiges Flügelschlagen bei fortbestehender Atmung.
20m: Dauernd klonische Krämpfe, übergehend in einen neuen tetanischen Anfall. — In der nächsten Zeit ziemlich schneller Wechsel zwischen kurzen tetanischen Anfällen mit unterdrückter Atmung, heftigem krampfigen Flügelschlagen bei bestehender Respiration und ganz kurzen Krampfpausen. Schliesslich erfolgt ein heftiger Tetanus und
10h 31m: Tod.

16. Versuch.

358 g schwere Taube.

10h 7m: Einspritzung von 13,279 mg Brucinsalz.

9, 9½, 10, 10½, 11, 12, 13, 14, 15, 15½, 17½, 19½, 21m: Jedesmal Erbrechen. — Die Atmung meist 8 in 15 Sekunden.

28m: Tier ist schwach krampfig. — Erbrechen.

29m: Erbrechen.

11h 19, 19½, 25, 38, 57, 57½, 12h 23½m: Jedesmal Erbrechen.

Die bei der Taube hervortretenden Wirkungen von Strychnin und Brucin hat seiner Zeit Bratz genauer erörtert, so dass ich an dieser Stelle, mich auf dessen Darstellung beziehend, nur betonen möchte, dass, wie auch aus der Tabelle ohne weiteres hervorgeht, als wesentlicher Unterschied der Wirkung das Brucin Erbrechen bedingt, das Strychnin nicht.

Bezüglich der Wirkungskraft haben wir aus der Tabelle folgende Werte zu entnehmen:

Tötlich wirkt von dem Strychninsalz: 1,671 mg,
» » » » Brucinsalz: 42,18 »

Krampfaffektion bedingt von d. Strychninsalz: 1,538 mg,
» » » » Brucinsalz: 26,52 »

Schreckhaftigkeit zeigte sich bei d. Strychninsalz: 0,5 mg,
» » » » Brucinsalz: 5,95 »

woraus sich das Verhältnis berechnet:

Strychnin zu Brucin wie 1 : 25,24 resp. 17,24 resp. 11,9.

Wie oben bereits erwähnt, wurde durch die von Bratz besprochenen Untersuchungen mit Berücksichtigung der Tötungsdosen ein Verhältnis von 1 : 37 festgestellt, das Brucin demnach wesentlich schwächer befunden, als die neue Untersuchung ergeben hat. Zweifellos findet dieser Unterschied seine Erklärung darin, dass für die älteren Versuche ein Brucinsalz benutzt wurde, das noch erhebliche Mengen des Krystallwassers einschloss. Da bei unseren Untersuchungen chemisch reine und absolut wasserfreie Gifte benutzt wurden, so müssen wir die von uns erhaltenen Ergebnisse für die richtigen ansehen.

Nachdem somit durch die neuen an den Tauben ausgeführten Versuche das früher festgestellte Verhältnis zwischen Strychnin und Brucin eine Änderung erfahren hat, erschien es notwendig,

auch die Versuche an Kaninchen zu wiederholen resp. zu ergänzen, um so mehr, als zu den älteren Versuchen ein Präparat benutzt worden war, dessen Wassergehalt nicht festgestellt wurde. Herr Professor Falck hatte für das von ihm benutzte Brucinnitrat früher, mit Rücksicht auf eine Bestimmung von Regnault, einen Wassergehalt von 3 Molekülen angenommen. Im Jahre 1881 haben Claus & Röhre in dem von ihnen dargestellten Nitrat nur zwei Äquivalent Wasser gefunden, während Flückiger in seiner pharmazeutischen Chemie für das Nitrat nur ein Äquivalent angiebt. Unter Berücksichtigung dieser verschiedenen Angaben blieb es völlig unsicher, mit welchen Fehlern die ältern Versuche behaftet waren, und wurden deshalb neu

2. Versuche an Kaninchen

ausgeführt.

Tabelle 2.

Nummer der Versuche.	Körpergewicht in g	Giftmenge in mg	Relative Giftmenge in mg	Bemerkungen.
				a. Versuche mit Strychninnitrat:
24	1330	0,8	0,60	Tetanus nach $11^1/_2$ m, 6 Anfälle in 2 m. Tod nach $15^1/_2$ m.
25	2530	1,52	0,60	» $6^1/_2$ m, 3 » in $1^1/_2$ m. Tod nach $8^1/_2$ m.
26	1270	0,74	0,58	» 9 m, 4 » in 2 m. Tod nach $11^1/_2$ m.
27	2052	1,15	0,56	» 18 m, 5 » in $1^3/_4$ m.
28	2020	1,07	0,53	» $11^1/_4$ m, 4 » » $1^1/_4$ m.
29	1700	0,7	0,41	» 20 m, 2 » » 1 m.
30	1500	0,6	0,4	» $24^1/_2$ m, — m.
31	1500	0,6	0,4	» $23^1/_2$ m, 2 » » $1^1/_4$ m.
32	2510	1,0	0,40	» $15^1/_2$ m.
33	2250	0,89	0,39	Schreckhaftigkeit. Zittern. Zusammenfahren.
34	2312	0,91	0,39	» » »
35	1530	0,6	0,39	»
36	1860	0,56	0,30	
37	2260	0,65	0,29	
38	2200	0,61	0,28	
39	2430	0,6	0,25	
40	1690	0,34	0,20	» ?
				b. Versuche mit Brucinhydrochlorat:
41	1660	31,57	19,00	Tetanus nach 12 m, 2 Anfälle in $4^1/_2$ m. Tod nach $16^3/_4$ m.
42	960	17,96	18,70	$8^3/_4$ m, 2 Anfälle in $5^1/_4$ m. Tod nach $15^1/_2$ m.
43	1410	25,87	18,35	14 m, in — m. Tod nach $14^3/_4$ m.
44	1800	32,4	18,00	$10^1/_4$ m, 8 in 14 m.
45	1470	24,99	17,00	25 m, 2 1 m.
46	1370	21,95	16,00	13 m, 2 1 m.
47	1680	25,22	15,00	$14^1/_2$ m, 2 $^3/_4$ m.
48	1460	20,45	14,00	$14^3/_4$ m, 3 $^3/_4$ m.
49	1620	21,06	13,00	36 m.
50	1210	14,52	12,00	27 m.
51	1940	19,4	10,00	41 m.
52	1440	12,96	9,00	$31^1/_2$ m.
53	2020	17,69	8,76	24 m.
54	1870	15,91	8,51	Schreckhaft, krampfig. Zusammenfahren.
55	2070	16,56	8,00	»
56	2690	20,16	7,49	
57	2020	14,65	7,25	
58	2020	14,14	7,00	» beschleunigte Atmung.
59	1700	11,03	6,49	
60	2920	18,25	6,25	
61	1910	11,47	6,00	Keine Wirkung.

In vorstehender Tabelle sind eine grössere Zahl der mit Strychnin ausgeführten Versuche, welche die Feststellung der Tötungs- und der tetanisch wirkenden Dosis bezweckten, einer älteren Arbeit [7]) entnommen; die Wirkung der kleineren Gaben wurde jetzt erst festgestellt. Die Brucinversuche sind sämtlich neu ausgeführt.

Die bei Kaninchen zu beobachtende Wirkung des Strychnin ist so oft und so ausführlich geschildert, dass ich darauf verzichten darf, das Vergiftungsbild näher zu erörtern. Dagegen sind Versuche mit reinem Brucinsalz seltener behandelt, so dass es sich empfehlen dürfte, zur Illustrierung der Wirkung einzelne Versuchsprotokolle auszugsweise mitzuteilen.

46. Versuch.

Weibliches, 1370 g schweres Kaninchen.

10h 9m: Einspritzung von 21,95 Brucinsalz.
12m: 26 Atmungen in 15 Sekunden; unruhig; Ohren blass.
14m: 42 » » 15 » Ohren stark injiciert.
17m: 60 » » 15 » liegt langgestreckt; auf Anblasen Zusammenfahren.
19m: 69 Atmungen in 15 Sekunden; Zitterkrampf.
10h 20½m: 66 » » 15 » »
22½m: Öfters Zitterkrämpfe.
24m: Opisthotonus.
25m: Nachlass, dann neuer Anfall.
25½m: Richtet sich wieder auf, kehrt in die langgestreckte Haltung zurück. Ohren noch injiciert.
27m: 39 Atm. in 15 Sek.
31m: 45 » » 15 »
51m: 45 » » 15 »
11h 6m: 14 » » 15 »

53. Versuch.

Weibliches, 2020 g schweres Kaninchen.

10h 45m: Einspritzung von 17,689 mg Brucinsalz.
53m: 32 Atm. in 15 Sek. Ohren stark injiciert.

[7]) Falck: Über den Einfluss des Alters auf die Wirkung des Strychnin. Pflüger's Archiv 1884, Band 34, S. 530.

10h 54m:	64	Atm.	in	15	Sek.	Auf Anblasen Zusammenfahren.
58m:	84	»	»	15	»	Fliegendes Atmen.
11h 6m:	81	»	»	15	»	
8m:	72	»	»	15	»	
9m:	Heftiger Opisthotonus.					
9½m:	Nachlass.					
10½m:	30	Atm.	in	15	Sek.	Zur Seite liegend.
11½m:	Setzt sich auf.					
15m:	65	Atm.	in	15	Sek.	
28m:	43	»	»	15	»	
41m:	15	»	»	15	»	
56m:	12	»	»	15	»	Ohren sind wieder blass.

60. Versuch.

Weibliches, 2925 g schweres Kaninchen.

9h 37m:	Einspritzung von 18,25 mg Brucinsalz.					
39m:	30	Atm.	in	15	Sek.	Ohren etwas injiciert.
44m:	41	»	»	15	»	Ohren stärker injiciert.
49m:	37	»	»	15	»	Sehr starke Injektion.
53½m:	45	»	»	15	»	
58m:	42	»	»	15	»	Schreckhaft.
10h 6m:	42	»	»	15	»	Injektion kaum noch vorhanden.
12m:	28	»	»	15	»	
28m:	14	»	»	15	»	

Bei Durchsicht dieser Protokolle, mit denen zahlreiche andre in Einklang stehen, ergiebt sich, dass schon kleine Brucinmengen in eigentümlicher Weise die Atmung beeinflussen, eine Wirkung, die durch das Strychnin nach unsern Beobachtungen nur dann hervorgerufen wird, wenn die Gabe als Krampf erzeugende bezeichnet werden muss. Eine zweite bisher unerwähnt gebliebene Wirkung des Brucin lässt sich am Kaninchenohr deutlich nachweisen: Es ist die maximale Gefässinjektion, die der Atmungsbeschleunigung schon vorausgehen kann, meist aber mit dieser gleichzeitig erfolgt. Auch diese Wirkung wurde bei kleinen Strychningaben vermisst, und wurde Injektion der Ohrgefässe erst beobachtet, wenn die Tiere stärker afficiert waren. Dass grössere Gaben von Brucin tetanisch wirken, ist hinreichend bekannt, auch aus dem Inhalt obiger Tabelle leicht zu ersehen.

Da es meine Hauptaufgabe ist, die Wirkungskraft festzustellen und diesbezüglich beide Gifte zu vergleichen, so entnehme ich der Tabelle folgende Werte:

Tötlich wirkte vom Strychninsalz: 0,57 mg,
» » » Brucinsalz: 18,345 »
Tetanisch wirkte vom Strychninsalz: 0,3984 mg,
» » » Brucinsalz: 8,756 »
Krampf bedingen vom Strychninsalz: 0,2876 »
» » » Brucinsalz: 7,494 »
Schreckhaftigkeit bedingen vom Strychninsalz: 0,201 mg,
» » » Brucinsalz: 6,25 ».

Die Ergebnisse der Versuche führen, jedes für sich berechnet, zu den Verhältniswerten: Strychnin zu Brucin wie 1 : 32,18 resp. 21,98 resp. 26,06 resp. 31,09.

Diese auffallenden Unterschiede in den Verhältniswerten sind darauf zurückzuführen, dass die Kaninchen gegen kleine Gaben von Brucin viel empfindlicher sind, als gegen die analogen Gaben von Strychnin, oder mit andern Worten, dass zur Auslösung eines typischen Tetanus von dem Brucin im Vergleich zur letalen Dosis eine viel kleinere Menge aufgewandt werden muss, als von dem Strychnin. Dann deuten die gefundenen Verhältniswerte darauf hin, dass mit weiterem Herabgehen der Gabe die Empfindlichkeit des Tieres gegen Brucin wieder abnimmt.

Soweit das vorher Gesagte aus krampferzeugenden Dosen geschlossen werden muss, glaube ich für die Richtigkeit einstehen zu können; weniger dagegen bezüglich derjenigen Gaben, welche eine gesteigerte Reflexerregbarkeit bedingen (d. h. Schreckhaftigkeit erzeugen), weil man bei den Tieren auf die durch Geräusche etc. hervorgebrachte Reaktion sich nicht sicher verlassen kann.

3. Versuche an Hunden.

Tabelle 3.

Nummer der Versuche.	Körpergewicht in g	Giftmenge in g	Relative Giftmenge in mg	Bemerkungen.
				a. Versuche mit Strychninnitrat:
62	5820	1,51	0,26	Tetanus nach 12 m, 6 Anfälle in 46 m.
63	5680	1,42	0,25	» » 20¼ m.
64	6000	1,5	0,25	» » 12 m, 3 Anfälle in 73 m.
65	5580	1,39	0,25	» » 13½ m, 5 Anfälle in 110 m.
66	5900	1,47	0,25	» » 14½ m, 3 » » 50 m.
67	6250	1,56	0,25	» » 12 m, 2 » » 69 m.
68	5290	1,27	0,24	Schreckhaft, krampfig, Zusammenfahren.
69	4875	1,17	0,24	» » »
70	5220	1,25	0,24	» » »
71	5650	0,57	0,1	» » »
72	5430	0,49	0,09	
73	6610	0,46	0,07	
74	7400	0,41	0,06	»
75	6720	0,34	0,05	Keine Wirkung.
				b. Versuche mit Brucinhydrochlorat:
76	5900	50,00	8,47	Erbrechen nach 13 m, 2 mal in 3 m, Tetanus nach 20 m, 3 Anfälle in 12½ m, Speichelfluss.
77	6750	55,00	8,15	Tetanus nach 11½ m, 3 Anfälle in 2¾ m.
78	7260	58,00	7,99	Erbrechen nach 18¼ m, Tetanus nach 26 m, Speichelfluss.
79	6920	52,00	7,51	Tetanus nach 13 m, 3 Anfälle in 2 m, Speichelfluss.
80	5520	39,98	7,24	Schreckhaft, krampfig, Zusammenfahren.
81	7220	49,54	7,00	
82	5780	39,25	6,79	
83	6800	44,86	6,6	
84	7030	44,95	6,39	
85	5540	34,37	6,20	
86	6900	41,39	6,00	
87	7550	43,43	5,75	» »
88	6690	36,76	5,49	
89	5300	26,5	5,00	» »
90	7310	32,93	4,50	
91	5840	24,83	4,25	»
92	6370	25,48	4,00	Wirkung fraglich.
93	6940	20,82	3,00	Keine Wirkung.

Eine kleine Zahl der mit Strychnin ausgeführten Versuche wurde bereits in der Arbeit von P. Lau [8]) berücksichtigt; alle anderen Versuche sind neu ausgeführt.

Bezüglich der Giftwirkung möchte ich auch hier nur kurz darauf hinweisen, dass bei dem Hunde durch Strychnin nur dann ein deutlicher Einfluss auf die Atemthätigkeit ausgeübt wird, wenn die Giftdosis eine erköhte Reflexerregbarkeit, z. B. krampfhaftes Zusammenfahren hervorruft. Bei dem Brucin dagegen wird schon durch relativ kleine Gaben hetzende Atmung bedingt.

Wie bereits von Lau betont wurde, verursacht Strychnin bei dem erwachsenen Hunde in tetanischer Dosis constant Speichelfluss; auch wir sahen Gleiches bei den Brucinversuchen. Bei diesen Tieren trat aber ausserdem noch und zwar zweimal bei drei Versuchen Erbrechen auf, das unter den Strychninsymptomen vermisst wird.

Die wichtigsten, uns hier interessierenden Ergebnisse der angestellten Untersuchungen sind folgende:

Tetanisch wirkten vom Strychninsalz: 0,248 mg.
» » » Brucinsalz: 7,514 »

Krampf bedingen vom Strychninsalz: 0,1 mg.
» » » Brucinsalz: 4,505 »

Schreckhaftigkeit tritt ein beim Strychninsalz durch 0,07 mg.
» » » » Brucinsalz » 4,252 »

Die Wirkungskraft berechnet sich: Strychnin zu Brucin wie 1 : 30,3 resp. 45,05 resp. 60,74.

Der Hund ist also in kleinen Dosen gegen die Brucinwirkung weniger empfindlich als in den grossen.

---

[8]) Dissertation, Kiel 1886.

4. Versuche an Mäusen.

Tabelle 4.

Nummer der Versuche.	Körpergewicht in g	Giftmenge in mg	Relative Giftmenge in mg	Bemerkungen.
				a. Versuche mit Strychninnitrat:
94	20,00	0,016	0,8	Tetanus nach 8 m, Tod nach $9^3/_4$ m.
95	17,50	0,014	0,8	» » $9^1/_2$ m, Tod nach 11 m.
96	19,73	0,016	0,79	» » 7 m, » » 9 m.
97	19,10	0,015	0,79	» » $7^1/_4$ m, » » $11^1/_4$ m.
98	19,10	0,015	0,79	» » $11^1/_2$ m, » » $12^1/_2$ m.
99	15,50	0,012	0,77	» » 11 m, » » 12 m.
100	15,04	0,012	0,77	Krampfig nach 10 m.
101	14,60	0,011	0,75	» » $8^1/_2$ m.
102	20,91	0,015	0,69	» » $6^1/_2$ m.
103	18,69	0,012	0,62	» , Zusammenfahren.
104	17,59	0,011	0,60	Schreckhaft.
105	20,97	0,013	0,60	» ?
				b. Versuche mit Brucinhydrochlorat.
106	19,78	2,23	112,5	Tetanus nach 12 m, Tod nach $12^3/_4$ m.
107	18,49	2,00	108,14	» » 15 m, » » $15^1/_4$ m.
108	16,99	1,78	104,15	Krampfig. Zusammenfahren. Krampf nach $38^3/_4$ m.
109	17,72	1,78	100,18	» » Krampf nach 52 m.
110	19,02	1,87	98,27	» » Krampf nach 35 m.
111	13,67	1,29	94,03	» » Krampf nach $30^1/_2$ m.
112	10,13	0,89	87,82	»
113	14,87	1,25	83,77	» » Krampf nach $42^1/_2$ m.
114	15,15	1,16	76,39	
115	14,89	1,07	71,74	
116	21,95	1,42	64,99	
117	20,73	1,25	60,09	
118	12,73	0,64	50,27	» »
119	24,42	1,16	47,37	Schreckhaft, Zusammenfahren. Krampfig.
120	16,38	0,66	40,3	» »
121	16,40	0,65	39,64	»
122	11,34	0,34	29,98	»
123	18,78	0,47	25,03	» ?

Auch hier sind die zur Feststellung der Tötungsdosen von Strychnin notwendigen Versuche einer älteren Arbeit [9]) entnommen.

107. Versuch.

18,49 g schwere Maus.

10h 33m: Einspritzung von 2 mg Brucinsalz.
36m: 44 Atmungen in 15 Sekunden.
39m: Sitzt im allgemeinen ruhig; hin und wieder Zuckungen.
41m: Sehr starkes Zusammenfahren.
42m: 13 Atm. in 5 Sek., krampfig, heftige Zuckungen.
44m: Treibt krampfig unter der Glocke umher, fällt auf die Seite: heftiger Zitterkrampf, klonische Krämpfe.
47m: Öfters Zusammenfahren, übergehend in stärkere Krampfaffektion und schliesslich (48 m) Emprosthotonus.
48½m: Nachlass und Tod.

108. Versuch.

16,995 g schwere Maus.

11h 26m: Einspritzung von 1,78 mg Brucinsalz.
28m: 22 Atm. in 5 Sek.
31m: 13 » » 5 » Sitzt ruhig.
35m: 11 » » 5 »
38m: 11 » » 5 »
42m: 14 » » 5 » Hin und wieder Zuckungen und stärkeres Zusammenfahren.
47m: 12 Atm. in 5 Sek. Stark krampfig. Heftiges Zusammenfahren.
55m: 16 Atm. in 5 Sek. Sehr stark krampfig.
12h 4¾m: Treibt unter der Glocke umher, fällt auf die Seite; heftiger Krampf mit emprosthotonischer Haltung und ungemein lebhaftem Muskelschwirren. Doch die Atmung ist nicht unterdrückt.
11½m: 2. Anfall, wie oben.
13m: 3. » » »
39m: 4. sehr heftiger Anfall.
56m: 18 Atm. in 5 Sek.
3h 45m: In normalen Zustand zurückgekehrt.

[9]) Falck: Über den Einfluss des Alters auf die Wirkung des Strychnin 2. Teil. Pflüger's Archiv, 1885, Bd. 36, S. 285.

110. Versuch.

19,02 g schwere Maus.

9h 26m: Einspritzung von 1,869 mg Brucinsalz.
28m: 19 Atm. in 5 Sek.
30m: 10 » » 5 »
32m: 8 » » 5 » Nicht sehr schreckhaft.
35m: 7 » » 5 »
38m: 7 » » 5 » Etwas krampfig.
42m: 8 » » 5 »
45m: 25 » » 15 »
47½m: 25 » » 15 » Krampfiges Zittern.
52½m: 28 » » 15 » Öfters Zuckungen.
55m: 31 » » 15 »
59m: 32 » » 15 »
10h 1m: Stärker krampfig. Zitterkrampf.
2m: 39 Atm. in 15 Sek.
7m: Sehr starker Zitterkrampf, der in nächster Zeit öfters wiederkehrt.
10m: 14 Atm. in 5 Sek. Stärkerer Krampf, währenddessen das Tier wiederholt in die Höhe springt.
23m: 16 Atm. in 5 Sek.
31m: Noch immer stark krampfig.
11h 24m: » » » »
12h 32m: Nur noch schwach krampfig. 20 Atm. in 5 Sek.
1h 0m: Kaum noch krampfig.
4h 0m: Krampffrei. Normaler Zustand.

Bei den zahlreichen Versuchen mit Brucin fiel ganz besonders auf, dass die Tiere, verglichen mit anderen, die kein Gift erhalten hatten, sich bald nach der Einspritzung sehr ruhig verhielten, und dass gleichzeitig die vorher sehr beschleunigte Atmung zum Teil sehr erhebliche Verlangsamung erfuhr. Obwohl wir dies bei allen, mit kleinen Dosen ausgeführten Versuchen beobachteten, so sind wir doch im Zweifel, ob es wirklich als direkte Brucinwirkung gedeutet werden darf. Wir glaubten aber, dies hier erwähnen zu müssen.

Bezüglich der durch grössere Dosen hervorgerufenen Erscheinungen haben wir keine Abweichung vom Strychnin nachweisen können. Auch der Brucintetanus macht, wie der durch Strychnin bedingte, dem Leben des Tieres ein Ende, sobald er

typisch ausgebildet, d. h. wenn während des Anfalles die Atmung unterdrückt ist.

Die Hauptergebnisse der an Mäusen ausgeführten Versuche:
Tetanus und Tod bedingen vom Strychninsalz: 0,772 mg.
» » » » » Brucinsalz: 108,14 »
Krampfiges Zusammenfahren wird veranlasst vom Strychninsalz durch: 0,6154 mg.
» » wird veranlasst vom Brucinsalz durch: 40,3 mg.

Hieraus berechnet sich das Verhältnis:
Strychnin zu Brucin, wie 1 : 140,08 resp. 65,48.

Zur allgemeinen Besprechung übergehend, stelle ich die wichtigsten Verhältniswerte, die durch unsere Versuche gewonnen wurden, hier übersichtlich zusammen:

Wirkung.	Strychnin zu Brucin wie 1:			
	Taube.	Maus.	Kaninchen.	Hund.
Tod	25,24	140,08	32,18	—
Tetanus	26,46	140,08	21,98	30,30
Krampf	17,24	65,48	26,06	45,05
Schreckhaftigkeit . .	11,90	—	31,09	60,74

Die in die Tabelle eingetragenen Werte schwanken, wie man sieht, nicht allein — unter Berücksichtigung der gleichen Wirkung — von Tier zu Tier ziemlich bedeutend, sondern auch bei der gleichen Tierart für die verschiedenen von uns bestimmten Gaben. Auch der Wechsel, der für die einzelne Tierart in den verschiedenen Werten hervortritt, erfolgt nicht gleichmässig. Bei der Taube sehen wir, von einem geringen Unterschiede zwischen Tötungs- und tetanischer Gabe absehend, dass mit Heruntergehen in den Gaben die Wirkungskraft des Brucin ganz bedeutend zunimmt, oder mit andern Worten, dass für die entsprechenden Gaben die Taube eine sehr hohe Empfindlichkeit gegen die Brucinwirkung besitzt. Ähnliches wurde an der Maus nachgewiesen. Diesen beiden Tierarten steht der Hund gegenüber, für den von uns alles umgekehrt gefunden wurde. Die Verhältniswerte wachsen, wenn

man von der tetanischen zur Krampf erzeugenden Gabe und zu derjenigen geht, die nur Steigerung der Reflexerregbarkeit bedingt; dem entsprechend ist der Hund empfindlicher gegen die Strychninwirkung.

Die für das Kaninchen in die Tabelle eingetragenen Werte sind schwer zu deuten; sehen wir doch, dass, von dem Wert der Tötungsdosis ausgehend, das Verhältnis zunächst bedeutend abnimmt, um dann wieder anzusteigen fast bis zu dem für die Tötungsgabe festgesetzten Werte. Dieser Wechsel in dem Verhältnisse lässt jedenfalls mit Sicherheit den Schluss zu, dass bei den Kaninchen relativ leichter durch Brucin ein typischer Tetanus ausgelöst wird, als durch Strychnin.

Vergleichen wir generell die für die vier Tierarten festgestellten Gaben und zwar die für Tetanus eingetragenen Werte, die, von der Tötungsdosis abgesehen, mit grösster Sicherheit festzustellen sind, so stossen wir auf einen, der von den drei anderen sich ganz bedeutend unterscheidet! Denn während für Taube, Kaninchen und Hund bezüglich der genannten Wirkung das Verhältnis von Strychnin zu Brucin zwischen 21,98 und 30,30 schwankt und im Mittel 26,25 beträgt, stellt sich bei der Maus das Verhältnis auf 140,08. Dieser Wert stellt sich zu dem Mittelwert wie $5\frac{1}{3}$ zu 1; dieses Ergebnis ist dahin zu deuten, dass von den untersuchten Tieren die Maus eine ganz bedeutende Immunität gegen die Brucinwirkung besitzt.

Als Hauptergebnis ist aus dieser Untersuchung zu schliessen, dass bezüglich der Wirkungskraft von Strychnin und Brucin die von Pelletier & Caventou, sowie von Andral angegebenen Verhältniswerte nicht den Thatsachen entsprechen, dass aber auch das aus den früheren Untersuchungen von Professor Falck abgeleitete Verhältnis nicht bestätigt werden konnte. Im Gegenteil: die gesamte Untersuchung ergiebt — selbstverständlich zunächst nur für die von uns berücksichtigten Tierarten —, dass ein allgemein gültiger Wert für die Wirkungskraft zwischen Strychnin und Brucin nicht angegeben werden kann.

Zum Schlusse erfülle ich die angenehme Pflicht, meinem verehrten Lehrer, Herrn Professor Dr. Falck, für die gütige Überlassung der Arbeit und des schon teilweise vorhandenen Materials, sowie für seine liebenswürdige Unterstützung meinen verbindlichsten Dank auszusprechen.

Vita.

Der Verfasser, Otto Rothmaler, ist am 4. Juli 1868 zu Sangerhausen als der Sohn des Rittmeisters a. D. Botho Rothmaler geboren. Er besuchte bis 1885 das städtische Gymnasium seiner Heimatstadt, dann das Königl. Domgymnasium zu Halberstadt, das er Ostern 1888 mit dem Zeugnis der Reife verliess. Er studierte 1888/89 in Leipzig, wo er gleichzeitig seiner militärischen Dienstpflicht genügte, dann in Würzburg, Halle und Kiel. In Würzburg bestand er im Juli 1890 das tentamen physicum, in Kiel vollendete er am 8. Februar 1893 die Approbationsprüfung und legte am 13. Februar das examen rigorosum ab.